

# OCENA PARAMETRÓW ZAPALNYCH ORAZ DŁUGOŚCI SZYJKI MACICY W ZAGRAŻAJĄCYM PORONIENIU

## ASSESSMENT OF INFLAMMATION AND CERVICAL LENGTH IN THREATENING MISCARRIAGE

Jan Tuzel, Joanna Niepsuj-Biniaś, Tomasz Olejniczak, Krzysztof Szymanowski, Tomasz Opala

Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Poronienie zalicza się do najczęstszych powikłań ciąży; około 15% rozpoznanych ciąż ulega samoistnemu poronieniu. Etiopatogeneza poronień wciąż nie do końca została poznana, jednakże udało się ustalić wiele czynników mogących wywołać poronienie. Jednym z nich jest zakażenie i wtórne do niego zapalenie. Podobnie, skrócenie szyjki macicy wydaje się korelować dodatnio z zagrażającym poronieniem.

**Cel.** Celem przeprowadzonego badania było porównanie podstawowych parametrów zapalnych oraz długości szyjki macicy pomiędzy pacjentkami z zagrażającym poronieniem (leczonymi i nieleczonymi) a grupą kontrolną.

**Materiał i metody.** Grupę badawczą stanowiły 52 kobiety, przed ukończeniem 22. tygodniem ciąży, hospitalizowane w Klinice Zdrowia Matki i Dziecka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego w Poznaniu w latach 2011–2014 z powodu zagrażającego poronienia. Grupę I stanowiły pacjentki przed rozpoczęciem leczenia. Leżące pacjentki utworzyły II grupę, a III grupa obejmowała zdrowe pacjentki. Pobraną krew badano w szpitalnym laboratorium, a wymazy z pochwy i badanie długości szyjki macicy wykonywano w czasie badania ginekologicznego. Do analizy statystycznej wykorzystano test Kruskala-Wallis'a oraz analizę wariancji dla prób niepowiązanych, przyjmując poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ .

**Wyniki.** Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w badanych grupach w zakresie wieku ciąży, peptydu C-reaktywnego, leukocytów, biocenozy oraz obecności bakterii w moczu. Stwierdzono natomiast znamienne skrócenie szyjki macicy w grupie II względem grupy kontrolnej ( $p = 0,03$ ).

**Wnioski.** W celu odnalezienia czynników predykcyjnych bądź wyróżniających w zakresie poronienia zagrażającego należałoby zwiększyć liczebność grupy badanej oraz wykonać dodatkowe oznaczenia biochemiczne. Długość szyjki macicy może być traktowana jako jeden z takich czynników.

**Słowa kluczowe:** poronienie zagrażające, zapalenie, długość szyjki macicy.

### ABSTRACT

**Introduction.** The miscarriage is one of the most common pregnancy complication; almost 15% of the confirmed pregnancies is miscarried spontaneously. Although, the etiopathogenesis of miscarriages remains still unexplained completely, many factors leading to miscarriage have been identified. One of them is the infection followed by the inflammation. The reduction of the cervix length seems to correlate positively with the threatened abortion as well.

**Aim.** The aim of the study was to compare inflammatory parameters and cervical length between patients with threatened abortion (treated or untreated) and healthy controls.

**Material and methods.** The study group consisted of 52 women, before 22th gestational week, who were admitted to the Gynecological and Obstetrics Clinical University Hospital in Poznań in 2011–2014 years because of the threatened abortion. Group I comprised patients before the treatment. Group II consisted of the patients during the treatment; group III included healthy controls. Blood samples were analysed in the central laboratory of the hospital; The cervical length was measured during gynecological examination as well as the vaginal smears were taken. In the statistical analysis we used the Kruskal-Wallis test and the ANOVA test; the level of statistical significance was adopted  $p$  value  $< 0.05$ .

**Results.** The differences between compared three groups in the aspect of gestational age, C-reactive peptide, leukocytes, vaginal biocenosis and the presence of the urine bacteria were not significant. However, the reduction of cervical length in group II in comparison to group III was statistically significant ( $p = 0,03$ ).

**Conclusions.** The number of patients in the study should be increased and some other biochemical markers should be considered to find out the predictor or distinctive factors in terms of the threatened abortion. The cervical length seems to be one of the factors.

**Keywords:** hypothermia, hypoxic-ischemic encephalopathy, newborn.

### Wstęp

Poronienie zalicza się do najczęstszych powikłań ciąży. Około 15% rozpoznanych ciąż ulega samoistnemu poronieniu. Odsetek ten jest jeszcze większy i sięga 40%, gdy weźmie się pod uwagę „ciąże biochemiczne”, wykryte badaniem stężenia gonadotropiny kosmówkowej, a niewidoczne w badaniu USG. Częstość tego powikłania maleje wraz z zaawansowaniem ciąży; przed implantacją poronieniu ulega ponad 50% ciąż, po implantacji 12–24%, po ukończeniu 8. tygodnia ryzyko maleje do 10% [2].

Etiopatogeneza poronień wciąż nie do końca została poznana, jednakże udało się ustalić wiele czynników mogących wywołać poronienie. Najczęstszą przyczyną poronienia są defekty genetyczne płodu [3]; do częstych zalicza się zaburzenia przepływu w naczyniach kosmówki i nieprawidłowy profil hormonalny, zwłaszcza defekt fazy lutealnej. Poza tym wymienia się liczne czynniki po stronie matczynej, takie jak wady anatomiczne w obrębie miednicy mniejszej, zakażenia, defekty immunologiczne, a także choroby ogólnoustrojowe, czynniki środowiskowe i psychosomatyczne.

Poronienie zagrażające definiuje się jako wystąpienie przed 22. tygodniem ciąży krwawienia lub plamienia z macicy z towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi. W badaniu ginekologicznym najczęściej stwierdza się uformowaną część pochwową z zamkniętym kanałem szyjki macicy oraz niewielkiego stopnia krwawienie [1]. Obecnie uważa się, że najskuteczniejszym postępowaniem w poronieniu zagrażającym jest odpoczynek w łóżku, powstrzymanie się od wysiłku, współżycia seksualnego oraz unikanie stresu. Powinno się również zebrać wywiad w kierunku czynników ryzyka poronienia i w miarę możliwości je wyeliminować [2, 4]. Leczenie farmakologiczne wydaje się mieć drugorzędne znaczenie. Do najczęściej stosowanych leków zalicza się tokolityki oraz progestageny, aczkolwiek brak jest twardych dowodów na ich skuteczność w terapii poronienia zagrażającego [1, 5].

Wobec tego skrótowego obrazu poronienia, rodzi się pytanie o sposoby zapobiegania temu powikłaniu, a najpierw o metody jak najwcześniejszego wykrycia.

Zakażenie i wtórne do niego zapalenie odgrywają ważną rolę w wyzwoleniu procesu, zwłaszcza kaskady cytokinowej [6], jednakże nie tłumaczy większości przypadków poronień.

Skrócenie szyjki macicy, podnoszone ostatnio w literaturze przedmiotu, wydaje się być obiecującym parametrem także w zagrażającym poronieniu.

## Cel

Celem przeprowadzonego badania było porównanie stężenia białka C-reaktywnego i leukocytów w surowicy krwi pacjentek. Ocenie podlegała również biocenoza pochwy i obecności bakterii w moczu oraz długości szyjki macicy. Wymienione parametry porównywano w trzech grupach pacjentek:

1. Chore bez leczenia

2. Chore leczone
3. Grupa kontrolna.

## Materiał i metody

Do badania włączono 52 kobiety, przed ukończeniem 22. tygodnia ciąży, hospitalizowane w Ginekologiczno-Położniczym Szpitalu Klinicznym w Poznaniu, w latach 2011–2013. Grupę I stanowiło 17 pacjentek z rozpoznaniem poronieniem zagrażającym, przed włączeniem leczenia. W grupie II znalazły się 23 pacjentki z identycznym rozpoznaniem, leczone preparatami progesteronu, tokolitykami oraz lekami przeciwbólowymi. Grupa III utworzona została jako próba kontrolna, w której znalazło się 12 kobiet z prawidłowo rozwijającą się ciążą, przed ukończeniem 22. tygodnia ciąży. Krew do badań pobierano w godzinach porannych (do godziny 9) i przekazywano do laboratorium szpitalnego, gdzie wykonywano niezbędne oznaczenia. Następnie pacjentki były badane ginekologicznie, pobierano wymazy z pochwy oraz mierzono długość szyjki macicy za pomocą ultrasonografii przezpochwowej. Analizy statystycznej dokonano przy użyciu programu Statistica 10. Wykorzystano test Kruskala-Wallisa oraz analizę wariancji dla prób niepowiązanych, przyjmując poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Żadna z grup pacjentek nie różniła się istotnie pod względem zaawansowania ciąży, mierzonego w tygodniach ( $p = 0,49$ ) (Tabela 1). Nie wykryto również znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentek w zakresie CRP ( $p = 0,44$ ), leukocytów ( $p = 0,12$ ), biocenozy ( $p = 0,57$ ) oraz obecności bakterii w moczu ( $p = 0,32$ ) (Tabela 1, 2, 3).

Udowodniono natomiast istotną różnicę w aspekcie długości szyjki macicy. Pacjentki z grupy leczonej wyka-

Tabela 1. Zaawansowanie ciąży

Grupa	N	Tydzień ciąży		CRP* [mg/l]			WBC [G/l]	
		Średnia	SD	Średnia	SD	Wsp. zmienności	Średnia	SD
I	17	15,18	5,03	5,48	5,32	97,17%	10,15	5,68
II	23	13,70	5,19	10,18	17,1	167,72%	9,21	3,49
III	12	13,00	5,13	2,91	1,92	65,91%	8,85	1,74

\* Wysoki współczynnik zmienności tłumaczy wielkość SD.

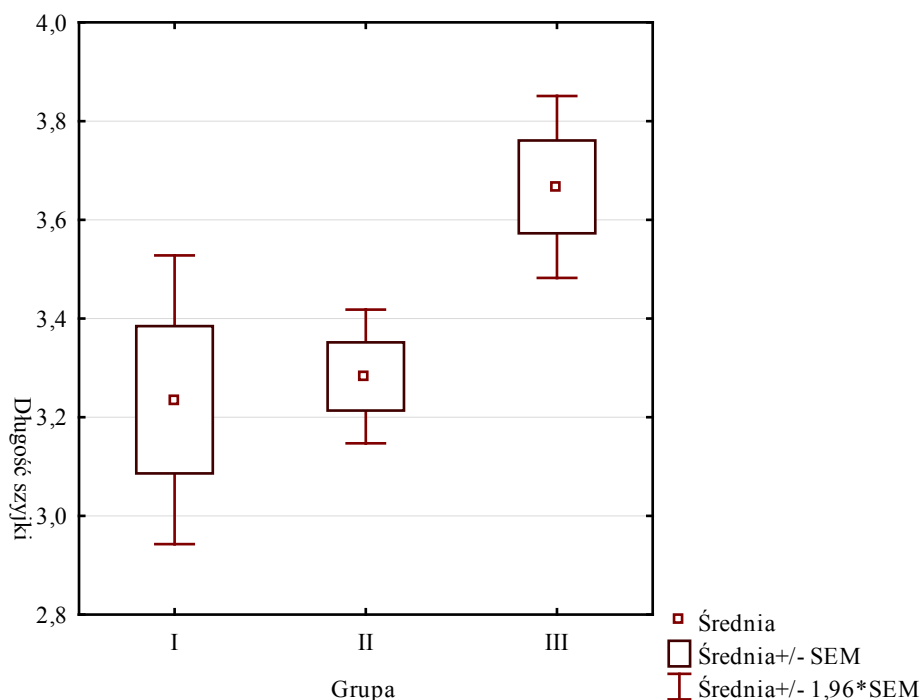
Tabela 2. Biocenoza – stopień czystości pochwy

Grupa	1	2	3	4
I	5,88%	17,65%	52,94%	23,53%
II	0%	43,48%	39,13%	17,39%
III	0%	50,00%	25,00%	25,00%

Tabela 3. Bakterie w moczu

Grupa	obecne	nieobecne
I	52,94%	47,06%
II	30,43%	69,57%
III	33,33%	66,67%

zywały znamienne skrócenie szyjki macicy w porównaniu z grupą kontrolną ( $p = 0,03$ ). Nie udało się jednak stwierdzić podobnej korelacji między grupą I i III ( $p = 0,14$ ). Zależności te przedstawia **wykres 1**.



Wykres 1. Długość szyjki macicy

## Dyskusja

Do dnia dzisiejszego zagrażające poronienie pozostaje istotnym problemem klinicznym. Poza przypadkami niewydolności fazy lutealnej oraz niewydolności cieśniowo-szyjkowej, możliwości terapeutyczne są ograniczone. Z tego powodu, rola lekarza sprowadza się do poinformowania chorej o zaistniałej sytuacji, wyeliminowania czynników ryzyka oraz czujnej obserwacji. Brak jest dowodów na skuteczność farmakoterapii tego stanu [2]. Taki obraz poronienia zagrażającego skłania do poszukiwania markerów pozwalających na wyodrębnienie z całej populacji pacjentek w ciąży tych, które są najbardziej zagrożone jej utratą. Ponadto, parametry te powinny umożliwić ocenę prawdopodobieństwa poronienia.

W badaniu położono szczególny nacisk na zapalenie, jako czynnik sprawczy poronienia. Dane literaturowe wskazują na zwiększone ryzyko poronień u pacjentek z bakteryjną waginozą [7, 8]. Zaburzenie to wyraża się zmianą biocenozy pochwy, nadmiernym rozrostem bakterii beztlenowych. To z kolei powoduje ciągłą stymulację układu odpornościowego poprzez uwalnianie toksyn bakteryjnych. Aktywowane leukocyty pobudzają okoliczne makrofagi oraz komórki błony doczesnej do produkcji cytokin. Wzrost syntezy cytokin w kanale szyjki macicy

prowadzi do wzmożonej syntezy prostanoidów. PGE2 powoduje skracanie szyjki macicy, a PGF2 $\alpha$  wywołuje skurczenie macicy. Tak rozpoczęta kaskada zapalna może przyczynić się do poronienia [6].

W naszej pracy nie udowodniono istotnych statystycznie różnic biocenozy pochwy pacjentek zdrowych i chorych. Niemniej, analizując **tabelę 2**, warto zwrócić uwagę na rozkład populacji każdej z grup. Większość pacjentek grupy I ma 3/4 czystości pochwy, podczas gdy analogiczny odsetek kobiet grupy kontrolnej ma 2/3 czystości pochwy.

Nie tylko infekcje miejscowe, lecz również ogólnoustrojowe mogą spowodować poronienie. Do patogenów o udowodnionym działaniu poronnym należą: *Toxoplasma gondii*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Ureaplasma urealyticum* oraz wirusy cytomegalii, różyczki i parwowirus B17 [9].

W związku z proporcjonalnym wpływem infekcji, pojawiły się doniesienia o przydatności antybiotykoterapii (klindamycyna, erytromycyna) w profilaktyce i/lub leczeniu poronienia zagrażającego [11, 12].

W obecnym badaniu porównano podstawowe parametry stanu zapalnego, takie jak: stężenie leukocytów oraz C-reaktywnego peptydu w surowicy krwi pacjentek, jak również obecność bakterii w moczu. Uzyskane wyniki, pochodzące z porównania trzech grup, nie różnią się znamienne. Niemniej, widoczne są pewne zależności parametrów zapalnych względem stanu klinicznego pa-

cjentek. Najwyższe średnie stężenie leukocytów w surowicy krwi odnotowano u pacjentek z grupy I. Poza tym, aż u 52,94% pacjentek tej grupy stwierdzono obecność bakterii w moczu.

Wyniki pomiarów stężenia białka C-reaktywnego, ze względu na bardzo wysoki współczynnik zmienności, są trudne do jednoznacznej interpretacji. Z powodu wysokiej czułości tego parametru oraz zakresu osiąganych wartości, grupa badana wymagałaby znacznego powiększenia oraz ujednoczenia pod względem chorób współistniejących z zagrażającym poronieniem.

Skrócenie długości szyjki macicy jest obecnie często podnoszonym tematem w piśmiennictwie dotyczącym porodu przedwczesnego [10].

Wyniki naszego badania wskazują na obecność statystycznie istotnego skrócenia szyjki macicy u pacjentek grupy II względem grupy III ( $p = 0,03$ ). **Wykres 1** ukazuje ponadto, że pomimo braku znamienności statystycznej w porównaniu grupy I i III ( $p = 0,14$ ), wyniki pomiarów długości szyjki macicy w grupie I są bliższe pomiarom grupy II niż grupy III. Należy jednak zwrócić uwagę, że uzyskane wartości bezwzględne pomiarów długości szyjki macicy mieszczą się (w większości) w zakresie normy tego parametru. Stąd uważamy, że długość szyjki macicy należy analizować w łączności z całością obrazu klinicznego oraz wynikami innych badań.

## Wnioski

1. Zagrażające poronienie jest wciąż istotnym problemem w perinatologii, który wymaga opracowania testów przesiewowych o wysokiej czułości oraz badań weryfikujących o wysokiej swoistości.
2. Parametry zapalne są pomocne w diagnostyce zakażenia jako czynnika sprzyjającego poronieniu.

3. Długość szyjki macicy wydaje się być obiecującym markerem zagrażającego poronienia, aczkolwiek wymaga dalszych badań na liczniejszych grupach pacjentek.

## Piśmiennictwo

1. Bręborowicz GH (red.). Położnictwo, PZWL, Warszawa 2012, tom 2, 1–7.
2. Bręborowicz GH (red.). Ciąża wysokiego ryzyka, OWN, Poznań 2010, 97–117.
3. Fistarol M, Ceriani SB, Borruto F. Incidence of genetic alteration in spontaneous abortion: attempted correlations with beta HCG values and with the ultrasonic image. *Minerva Gynecol.* 1999;51:265–270.
4. Hemminki E, Forssas E. Epidemiology of miscarriage and its relation to other reproductive events in Finland. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;181:396–401.
5. Ball RH et al. Poronienie samoistne. W: Paszkowski T. (red.). Wybrane zagadnienia z ginekologii i położnictwa w praktyce lekarza rodzinnego, IZT, Lublin 2005, 39–48.
6. Zaleska W, Paszkowski T, Baszak E. Patogenna mikroflora pochwy u pacjentek z objawami poronienia zagrażającego – doniesienie wstępne. *Klin Perinatol Ginekol.* 2003;39(1):58–60.
7. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK et al. The normal vaginal flora, H2O2-producing lactobacilli and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis.* 16(4):273–281.
8. Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C et al. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 11:1575–1578.
9. Sikora J. Znaczenie czynników mikrobiologicznych w poronieniach i porodzie przedwczesnym – standard postępowania diagnostyczno-leczniczego. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2011;4(1):37–43.
10. Wielgoś M, Szymusik I. Ocena długości szyjki macicy w predykcji porodu przedwczesnego w populacji niskiego i wysokiego ryzyka. *Perinatol Neonatol Ginekol.* 2011;4(1):11–15.
11. Rosenstein IJ, Morgan DJ, Lamont RF et al. Effect of intravaginal clindamycin cream on pregnancy outcome and on abnormal vaginal microbial flora of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2000;8:158–165.
12. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis; a randomized controlled trial. *Lancet.* 2003;361:983–988.

### Adres do korespondencji:

Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka  
ul. Polna 33  
60-535 Poznań